

Prueba de respuesta al broncodilatador a dosis altas en asmáticos en intercrisis

Dres. Eduardo Milano¹, José P. Arcos²

Se estudió la relación entre la dosis de salbutamol y la respuesta fisiológica en un grupo de asmáticos.

A 20 asmáticos en período intercrítico cuya espirometría luego de recibir 200 µg de salbutamol por inhalador de dosis medida mostraba persistencia de la obstrucción, se les administró 800 µg de salbutamol o placebo.

Se realizó seguimiento espirométrico por las dos horas subsiguientes. La CVF, el VEF1s y el FEF 50% luego de salb-800 fueron significativamente mayores que luego de placebo a partir de 60 minutos de administrado.

Existió una correlación negativa entre el valor basal de VEF1s y la respuesta al salbutamol. Asimismo, el VEF1s inicial se correlacionó positivamente con el porcentaje de broncodilatación posible.

Concluimos que la administración a dosis elevada de salbutamol puede ser útil como método de estudio del asmático en el laboratorio de exploración funcional respiratoria.

PALABRAS CLAVE: Asma - terapia. Albuterol (Salbutamol)-administración.

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad caracterizada por la amplia variación en la resistencia a las vías aéreas (1). Esta variabilidad puede ser objetivada mediante la medida de los flujos espiratorios en el ámbito del laboratorio. El cambio de los flujos se observa día a día en los períodos intercríticos o más aún cuando se comparan los flujos en las crisis con los flujos de períodos intercríticos (2, 3).

Uno de los métodos más útiles es la comparación de los flujos antes y después de la inhalación de un beta agonista. Esto se conoce como prueba de respuesta al broncodilatador (4, 5). Es un test que apoya el diagnóstico de asma cuando es positivo y brinda una importante

información terapéutica al médico tratante.

Sin embargo, esta característica fisiológica, que es la principal manifestación de la enfermedad, no es exclusiva del asma. Se observa también con distinta intensidad en otras enfermedades pulmonares crónicas como la bronquitis crónica y el enfisema (6).

Existe un grupo de asmáticos cuyos estudios espirométricos muestran flujos forzados espiratorios disminuidos que no se normalizan luego de una dosis estándar de beta agonistas inhalados. Cuando el médico tratante recibe este resultado del laboratorio de función respiratoria, se plantea algunos problemas:

1. ¿Cuánto hay de obstrucción bronquial irreversible?
2. ¿Es esta situación transitoria?
3. ¿Es posible que se necesite más tratamiento con fármacos antiinflamatorios o con broncodilatadores?
4. ¿Es correcto el diagnóstico de asma?

A su vez, el médico de laboratorio de función respiratoria se pregunta: ¿se puede avanzar en el diagnóstico funcional de esta situación y colaborar en la respuesta a estas interrogantes? Si bien ha sido descrita la existencia de una relación dosis-respuesta fisiológica con beta ago-

Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria.
Hospital de Clínicas.

1 Asistente Laboratorio Exploración Funcional Respiratoria.
2 Profesor Adjunto Laboratorio Exploración Funcional Respiratoria.

Correspondencia:
Dr. Eduardo Milano.
Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria.
Hospital de Clínicas.
Av. Italia s/n. Montevideo - Uruguay.

Presentado 9/9/92
Aceptado 22/11/92

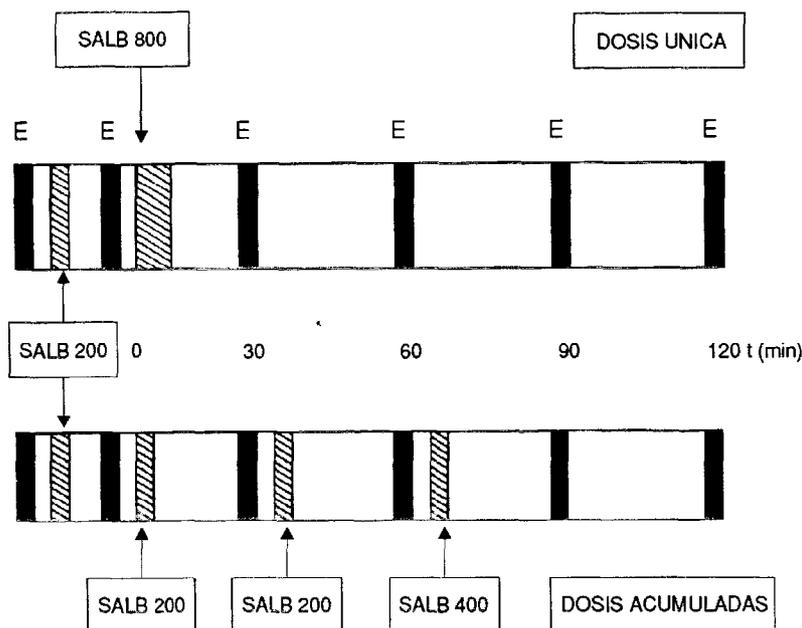


FIGURA 1: En el panel superior, modelo de administración de salbutamol en dosis única de 800 µg (salb-800), y seguimiento espirométrico (E). En el panel inferior, modelo de administración de salbutamol en dosis acumuladas crecientes (salb-200, salb-400), y seguimiento espirométrico (E).

nistas tanto en sujetos normales, asmáticos como en bronquíticos crónicos (7-11), ella no ha sido aplicada como método de estudio de laboratorio.

El propósito de este trabajo es estudiar la relación dosis-respuesta al broncodilatador en un grupo de asmáticos con obstrucción no totalmente reversible luego de la inhalación de una dosis estándar de salbutamol.

Nuestro objetivo fue comparar los flujos forzados luego de la inhalación de dosis altas de salbutamol contra la inhalación de placebo; determinar el tiempo de respuesta fisiológica y evaluar su aplicabilidad en el laboratorio.

Material y método

Ingresaron al estudio 20 pacientes que concurrieron consecutivamente al laboratorio. Cumplían con los criterios diagnósticos clínicos y espirométricos de asma (1). Se encontraban en período de intercrisis (por lo menos un mes sin crisis asmática o sin necesidad de aumento de la medicación). Todos habían suspendido la teofilina 24 horas antes y los beta agonistas y el ipatropium 12 horas antes del estudio. Cinco pacientes se medicaban regularmente con teofilina, 8 con beta agonistas vía oral o inhalados, 7 con corticoides vía oral o inhalados y 2 con bromuro de ipatropium.

Para incluir un caso en el estudio, la espirometría debía presentar por lo menos una de estas características:

- VEF1s post-200 µg de salbutamol inhalado (salb-200) por debajo del límite inferior de normalidad.
- Relación VEF1s/CVF% por debajo del límite inferior de normalidad luego de salb-200.
- Flujos del final de la espiración (FEF 25-75, FEF 50% y FEF 75%) inferiores al rango normal luego de salb-200.

No ingresaron al protocolo los pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares y las embarazadas.

Protocolo. El diseño (figura 1) fue un estudio ciego simple, que permitió la comparación del efecto del fármaco contra placebo. Se estudió a cada paciente en dos días distintos: en uno de ellos se realizó la prueba con salbutamol y en el otro con placebo, elegidos al azar. Para la prueba estándar de respuesta al broncodilatador se utilizó, tanto el primer día como el segundo, salbutamol (salb-200). A partir de ese momento se administraron 800 µg (8 disparos de salbutamol) u 8 disparos de placebo, que se sumaron a la dosis inicial según dos modelos elegidos al azar:

CUADRO 1
 Datos integrados antes y después del aerosol administrado con IDM
 n = 20, Media ± ES, % valor normal

	Basal	Después Salb-200 30 min	Después Salb-800 30 min	60 min	90 min	120 min
Salbutamol						
VEF1s	58,4 ± 25	74,2 ± 26	78,0 ± 23 **	81,0 ± 25 ^{2,***}	82,6 ± 25 ^{3,***}	80,2 ± 25 ^{3,***}
CVF	84,3 ± 24	101,2 ± 22	104,1 ± 22 **	106,0 ± 24 ^{1,***}	107,2 ± 23 ^{2,***}	107,6 ± 31 ^{2,*}
FEF 50%	28,6 ± 18	37,8 ± 23	39,9 ± 22	43,1 ± 25 ^{2,***}	43,9 ± 26 ^{2,***}	39,9 ± 23 ^{3,*}
	Basal	Después Salb-200 30 min	Después placebo 30 min	60 min	90 min	120 min
Placebo						
VEF1s	60,0 ± 24	70,8 ± 24	72,2 ± 26	71,5 ± 26	70,1 ± 26	68,8 ± 28
CVF	90,9 ± 26	101,2 ± 25	101,8 ± 26	100,5 ± 25	96,8 ± 24	97,7 ± 28
FEF 50%	27,7 ± 15	35,7 ± 21	37,7 ± 23	38,9 ± 24	38,8 ± 24	34,2 ± 23

Diferencia significativa con respecto al placebo (1: p<0,05, 2: p<0,01, 3: p<0,001).

Diferencia significativa con respecto al salb-200 (**: p<0,01, ***: p<0,001, *: p<0,05).

- a) en dosis única de 8 disparos de 100 µg consecutivos (salb-800 DU) de inhalador de dosis medida (IDM) aplicados directamente en la boca del paciente, 13 pacientes recibieron el salbutamol de esta forma;
- b) en dosis acumuladas (salb-800 DA) que se distribuyeron de la siguiente forma: 200 µg al inicio de la prueba, 200 µg a los 30 minutos, y 400 µg a los 60 minutos. Se realizaron espirometrías cada 30 minutos (2 maniobras de CVF) durante las dos horas subsiguientes. Siete pacientes recibieron el salbutamol de esta forma.

En día diferido se repitió la misma prueba, con el mismo modelo, cambiando los 8 disparos de salbutamol por placebo o viceversa, de manera que cada sujeto fue el control de sí mismo.

Medidas. Las variables espirométricas registradas fueron CVF, VEF1s, relación VEF1s/CVF% y FEF 50%. Las espirometrías fueron realizadas por técnicos neumocardiólogos de experiencia, según las normas de la ATS (12, 13), utilizándose un espirómetro Fukuda ST-200 equipado con neumotacógrafo tipo Fleish e integración electrónica de volumen.

Los valores normales utilizados fueron los publicados por Knudson y cols. (14).

Cada 30 minutos se midió la frecuencia del pulso y se registró la presencia de temblor muscular.

Los valores observados se presentan de acuerdo al porcentaje del valor normal.

Análisis. Para el análisis estadístico se utilizó el test de Student para muestras dependientes.

Resultados

Se estudiaron 20 asmáticos: 14 mujeres y 6 hombres, con edades comprendidas entre 14 y 70 años (\bar{x} = 47) distribuyéndose de la siguiente manera: 4 entre 14 y 30 años, 5 entre 31 y 50 años, y 11 entre 51 y 70 años.

Variables basales y luego de la administración de salb-200

El VEF1s basal fue de 58,4 ± 25% el día de salbutamol y 54,4 ± 31% el día de placebo (cuadro 1). La diferencia no es significativa. Tampoco fueron diferentes los valores de CVF basal: 84,3 ± 24% el día de la administración de salbutamol y de 90,9 ± 28% el día de placebo. El FEF 50% tampoco fue diferente.

La dosis de salb-200 aumentó significativamente la CVF (+20%), el VEF1s (+27%), y el FEF 50% (+32%). No hubo diferencias significativas entre el día del salb-800 y el del placebo en estos parámetros fisiológicos.

Efecto del salb-800

Los resultados observados fueron comparados contra placebo y contra los efectos del salb-200 (Cuadro 1). En la figura 2 se muestran los valores observados del VEF1s.

A los 30 minutos no hubo diferencias significativas con los valores observados luego de placebo: el VEF1s, la CVF y el FEF 50% fueron 78,0 ± 23%, 104,1 ± 22% y

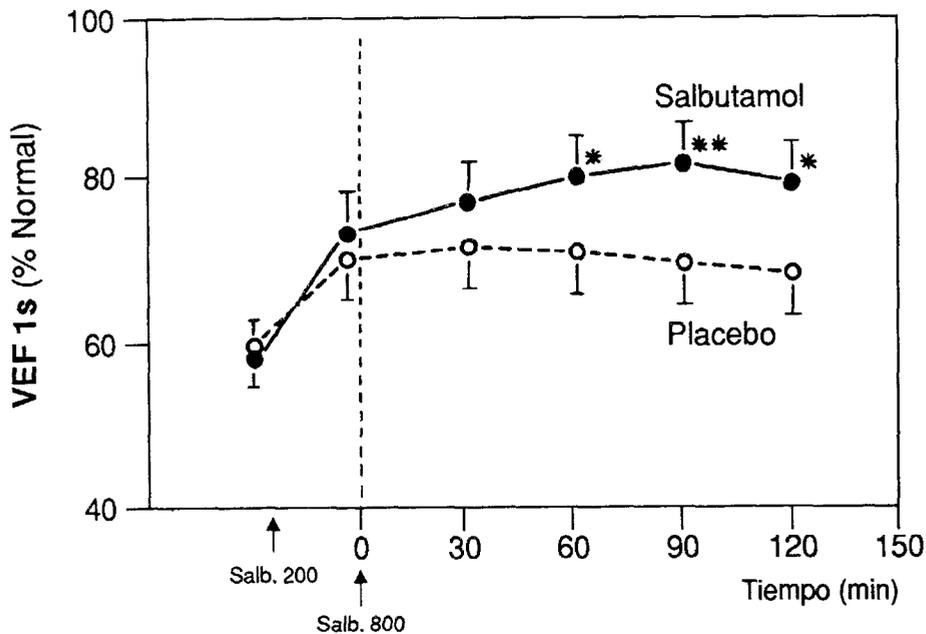


FIGURA 2: Flujo espiratorio forzado. Salbutamol vs. placebo.

Efecto de 800 µg de salbutamol comparado con placebo. Se representan los datos conjuntos de ambos modelos de administración de dosis altas (macro dosis y dosis acumuladas). El VEF1s es significativamente mayor a los 60, 90 y 120 minutos de administrado (* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$).

39,9 ± 22% luego de salbutamol, mientras que el día de placebo fueron de 72,2 ± 26%, 101,8 ± 26% y 37,7 ± 23%.

A los 60 minutos de salb-800, el VEF1s, la CVF y el FEF 50% fueron respectivamente 81.0 ± 25%, 106.0 ± 24% y 43.1 ± 25%. Hubo una diferencia significativa ($p < 0,01$) con respecto a los valores hallados luego de placebo.

La mayor diferencia con respecto a placebo fue obtenida a los 90 minutos: VEF1s 82.6 ± 25%, CVF 107.2 ± 23%, y FEF 50% 43.9 ± 25%, contra 70.1 ± 26%, 96.8 ± 24% y 38.8 ± 24% luego de placebo ($p < 0,001$). Si bien los valores luego de salbutamol disminuyeron, a los 120 minutos la diferencia con respecto a placebo continuó siendo significativa.

En la figura 3 se muestran las diferencias entre el efecto del salb-800 y del salb-200. La diferencia (% post salb-800 - % post salb-200) fue significativa para VEF1s y CVF a partir de 30 minutos y para el FEF 50% a partir de los 60 minutos, manteniéndose posteriormente.

Efecto de los modelos de dosis única y de dosis acumulada

A 13 sujetos se les suministró el salbutamol en dosis única y a 7 en dosis acumulada. Las diferencias alcanzadas a los 30, 60 y 90 minutos con respecto a los respectivos valores post salb-200 no fueron diferentes entre

ambos modelos de administración del salbutamol. Esta diferencia recién se hizo significativa a los 120 minutos a favor del modelo de dosis única ($p < 0,05$) (figura 4).

Discusión

Estudiamos a un grupo de asmáticos en intercrisis, confirmando la relación dosis-respuesta mediante el uso de salbutamol a dosis altas, administrado con IDM.

El análisis comparativo del efecto del fármaco contra el placebo, incluyendo ambos modelos de administración de dosis altas, mostró:

1. valores post salb-200 sin diferencias de significación, por lo que el punto de partida fue comparable;
2. los valores post salb-800 fueron significativamente mayores que los respectivos post placebo a partir de los 60 minutos de iniciadas las dosis altas, observándose la mejor respuesta (mayor diferencia contra placebo y mayor porcentaje de cambio con respecto al valor basal) a los 90 minutos. Esto se comprobó para VEF1s, CVF y FEF 50%.

En tanto, la comparación del efecto del salb-800 contra la dosis estándar mostró que los valores hallados de CVF y VEF1s aumentaron significativamente a los 30 minutos y el FEF 50% a partir de los 60 minutos.

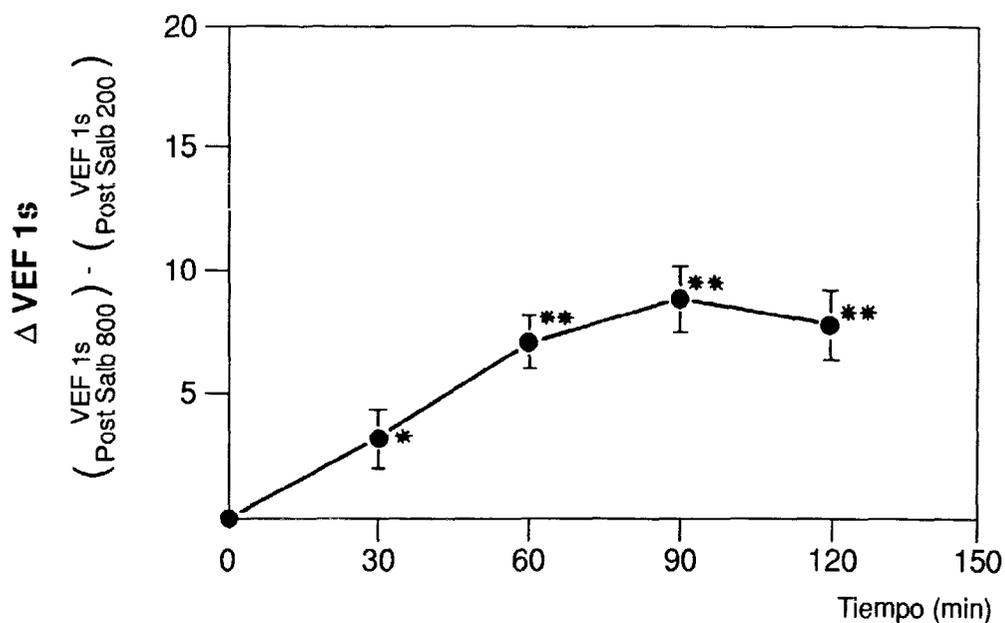


FIGURA 3: Flujo espiratorio forzado. Salb 800 vs. Salb 200. Diferencia (VEF1s) entre VEF1s luego de salb-800 μ g y VEF1s luego de salb-200 μ g. El efecto de 800 μ g de salbutamol es significativamente mayor que el de 200 μ g a partir de los 30 minutos de administrado (* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$).

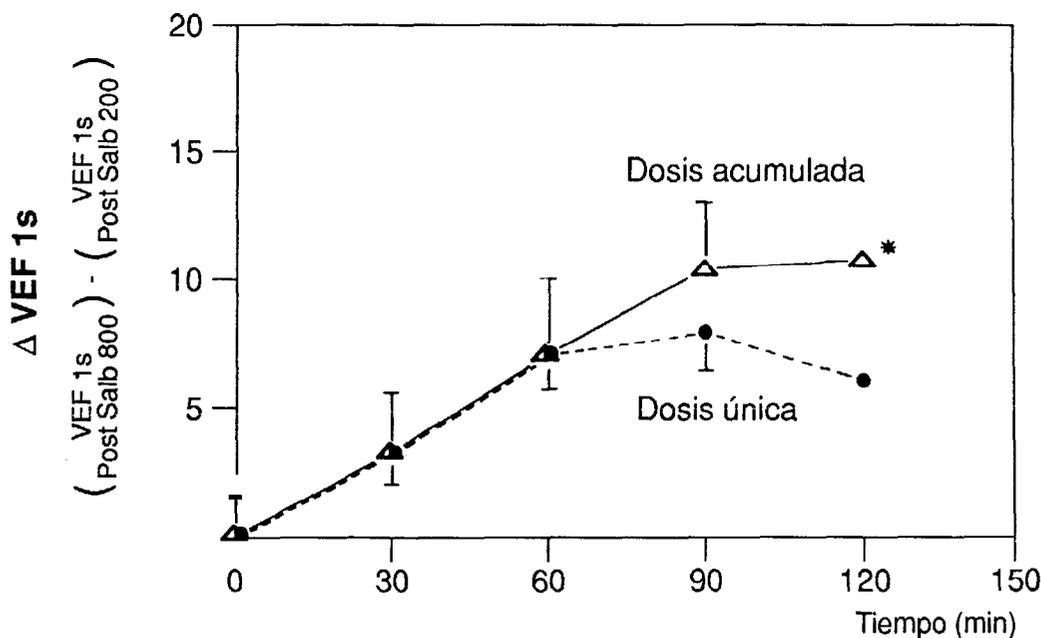


FIGURA 4: Flujo espiratorio forzado. Efecto de dosis acumuladas vs. dosis únicas. Diferencia (VEF1s) entre VEF1s luego de Salb-800 μ g y VEF1s luego de Salb-200. Efecto de la dosis acumulada vs la dosis única. El efecto de 800 μ g de salbutamol administrado en dosis acumuladas fue significativamente mayor al de la dosis única a los 120 minutos (* $p < 0,05$).

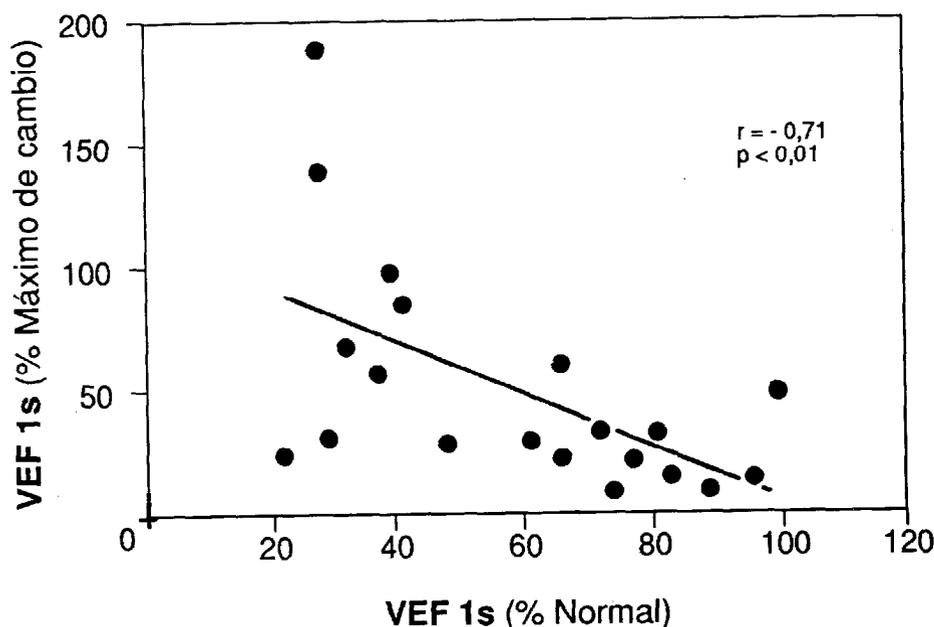


FIGURA 5: Flujo espiratorio forzado basal y % máximo de cambio. El valor basal del VEF1s mostró una correlación negativa con el porcentaje de cambio máximo observado luego de salb-800.

Al analizar los dos modelos de administración del salbutamol por separado (DU y DA), se observó que las diferencias tanto con respecto al placebo como con respecto al salb-200 fueron significativas a partir de los 60 minutos con DU y a partir de los 90 minutos con DA (es decir, a los 30 minutos de completados los 1000 µg).

Nuestras observaciones comprueban una relación dosis-respuesta en coincidencia con varias publicaciones (7-11) aunque en estos trabajos no se estudió un grupo de asmáticos con las características anteriormente definidas. Gross (7) estudió un grupo de EPOC, Popa (8) observó los efectos en 5 asmáticos, 5 bronquíticos crónicos y 5 sanos y Patel (9) observó el efecto de isoproterenol en asmáticos leves. En cambio, Lipworth (10) estudió a 14 asmáticos estables con espirometrías basales en un rango similar al de nuestra población.

Tal como ha sido descrito para la respuesta a la dosis estándar (salb-200) de broncodilatador, se comprobó una relación negativa entre el valor inicial del VEF1s y su respuesta al salb-800 (figura 5). Es decir, confirmamos que los pacientes con mayor grado de obstrucción logran un cambio mayor en sus flujos espiratorios forzados, luego del broncodilatador (BD). En cambio se evidenció una correlación débil pero positiva entre el valor inicial del VEF1s y el porcentaje de broncodilatación posible (valor post-BD - valor basal / valor normal - valor basal) obte-

nida con las dosis altas (figura 6). Este índice, a diferencia del porcentaje de cambio y de otros utilizados para cuantificar el efecto del BD, indica la relación entre la función recuperada y la función potencialmente recuperable.

Por otra parte, el grado de respuesta al salb-800 fue muy variable: no hubo correlación entre la respuesta al salb-800 y la respuesta inicial al salb-200 (figura 7). La mejoría del VEF1s post-salb-800 con respecto al VEF1s post salb-200 varió entre 0% (ausencia de respuesta a las dosis altas de salbutamol) y 60% (alta respuesta). Vale decir que en esta población de asmáticos, la respuesta al salb-200 no fue predictiva de la respuesta al salb-800. Para explicar esto pueden plantearse algunas hipótesis: 1) es conocida la amplia diversidad de los asmáticos para la percepción de las crisis de asma (15, 16). Podría suceder que el grupo de asmáticos con "baja percepción" de síntomas se encuentre en una situación de broncoespasmo no percibido en el momento del estudio espirométrico, es decir, en una situación fisiopatológica "sensible" a altas dosis. 2) Lipworth (10) ha planteado diferencias individuales en la farmacocinética de los inhaladores que pueden explicar esta ausencia de correlación. 3) La alteración en la afinidad beta-agonistas-receptores que provoca la inflamación bronquial podría ser otra causa de este fenómeno, provocando la necesidad de distintas dosis de salbutamol para lograr iguales efectos broncodi-

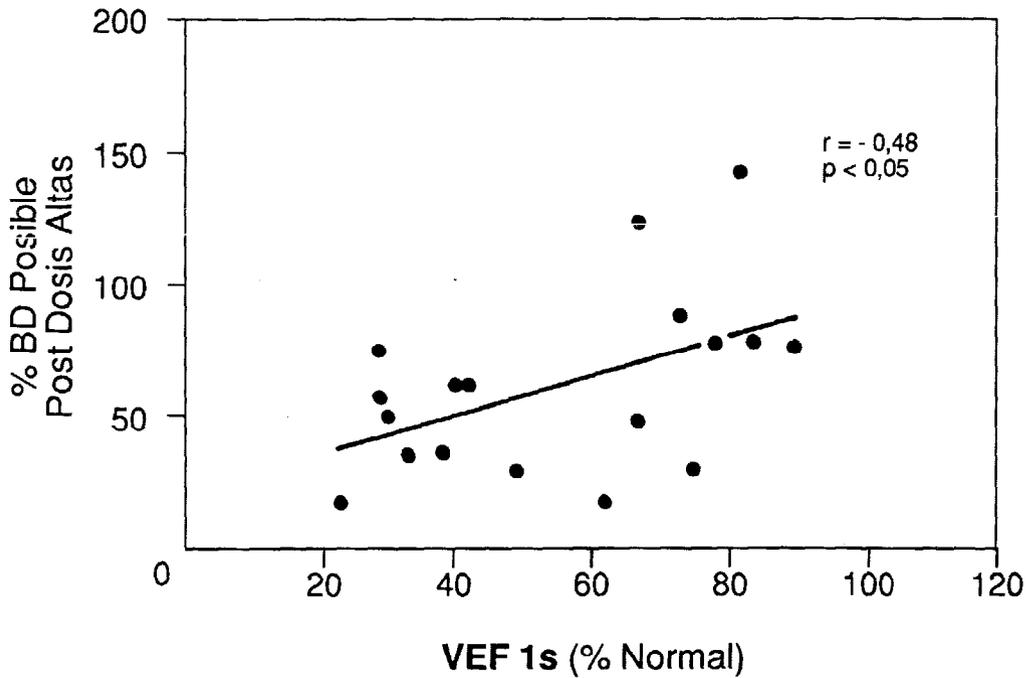


FIGURA 6: Flujo espiratorio forzado basal y % de broncodilatación posible. El valor basal del VEF1s tuvo una correlación positiva débil con el porcentaje de broncodilatación posible hallado luego de salb-800 (R = 0.48).

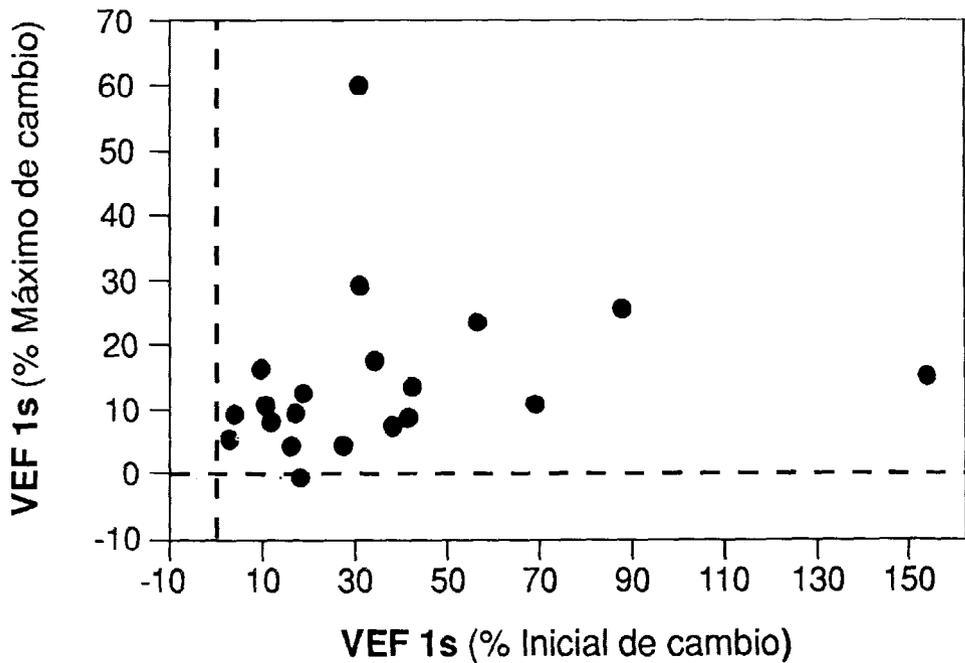


FIGURA 7: Respuesta al Salb 200 y % máximo de cambio. Porcentaje de cambio máximo del VEF1s, en relación al porcentaje de cambio luego de la dosis estándar de salb-200. No se comprobó correlación significativa.

latadores. La realización de esta prueba bajo efecto de corticoides podría aportar elementos para la dilucidación de esta última hipótesis.

En conclusión, los resultados obtenidos muestran la utilidad del uso del salbutamol a dosis altas en la intercrisis de los asmáticos con obstrucción persistente como un método de estudio en el laboratorio de función respiratoria. Permite la búsqueda de la mejor función posible durante un período considerado estable, tanto por el paciente como por el médico tratante. Es decir, que puede aportar valiosos elementos para la terapéutica y para el pronóstico del asmático.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible de realizar sin la experta colaboración de las Técnicas Neumocardiólogas Susana Gómez, Nelly Márquez, Adriana Muñio, Graciela do Matto y Cristina Ekhrot.

Agradecemos la información brindada por la doctora Carolina Seade con respecto a características farmacológicas de los beta-agonistas.

Résumé

Il s'agit ici d'une étude sur la relation entre la dose de salbutamol et la réponse physiologique chez un groupe d'asthmatiques.

Chez 20 asthmatiques en intercrise, ayant reçu 200 µg de salbutamol par IDM, les resserrements respiratoires persistent; on leur en donna donc 800 µg. Pendant les deux heures qui suivirent, on réalisa une suite spirométrique. La CVF, le VEF1s et le FEF 50% après le salb-800 furent notamment supérieurs qu'après le placebo 60 minutes après la dose. Il y eut une correspondance négative entre la valeur basale de VEF1s et la réponse au salbutamol. Par contre, le VEF1s de départ eut un rapport positif avec le possible pourcentage de bronchodilatation.

On tire comme conclusion qu'une dose élevée de salbutamol peut être utile comme moyen d'étude de l'asthmatique au laboratoire de recherche fonctionnelle respiratoire.

Summary

A study was carried out of the relationship between the dose of salbutamol and the physiologic response in a group of asthmatics. Twenty asthmatics in the intercritical period whose spirometry after receiving 200 µg of salbutamol by IDM showed persistence of the obstruction, were given 800 µg of salbutamol or placebo.

Spirometric follow-up was performed during the 2 subsequent hours. CVF, VEF1s and FEF 50% after salb

800 were significantly higher than following placebo starting from 60 minutes of administration.

There was a negative correlation between the basal value of VEF1s and the response to salbutamol. Likewise, the initial VEF1s correlated positively with the percentage of possible bronchodilatation.

It is concluded that the high-dose administration of salbutamol may prove useful as a method of study of asthmatic patients in the laboratory of respiratory functional exploration.

Bibliografía

1. **American Thoracic Society.** Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema; a statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
2. **Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE.** Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation to peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
3. **Bahous J, Cartier A, Malo JL.** Monitoring of peak expiratory flow rates in subjects with mild airway hyperexcitability. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21: 25-30.
4. **Ries AL.** Response to bronchodilators. In: Clausen JL. *Pulmonary Function Testings, Guidelines and Controversies.* New York: Academic Press, 1982: 215-25.
5. **Miller A.** Bronchodilator and Provocational Tests. In: Miller A. *Pulmonary Function Testings in clinical and occupational diseases.* New York: Grune and Stratton, 1986: 307-24.
6. **Fraser RG, Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP.** Enfermedades de las vías respiratorias. Asma. In: *Diagnóstico de las enfermedades del tórax.* 3er ed. Filadelfia: WB Saunders, 1989 (Tomo III).
7. **Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers WG, Donohue JF.** Dose response to ipatropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-91.
8. **Popa VT, Werner P.** Dose-related dilatation of airways after inhalation of metaproterenol sulfate. *Chest* 1976; 70 (2):205-11.
9. **Patel P, Mukai D, Wilson AF.** Dose response effects of two sizes of monodisperse isoproterenol in mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 357-60.
10. **Lipworth BJ, Clark RA, Brown RA, McDevitt .** Beta adrenoceptor responses to high doses of inhaled salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br J Pharmacol* 1988; 26: 527-33.
11. **Lipworth BJ, Tregaskis, McDevitt DG.** Beta-adrenoceptor responses to inhaled salbutamol in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 725-9.
12. **ATS Statement.** Snowbird workshop on Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 831-8.
13. **ATS Standardization of spirometry.** 1987 Update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
14. **Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrow SB.** Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
15. **McFadden ER.** Clinical physiologic correlates in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 1-5.
16. **Rubinfield AR, Pain MC.** Perception of asthma. *Lancet* 1976; 7932: 882-4.